

English abstract 18-①

=> FILE WPIDS

=> E WO2003089431/PN

E3 1 —> WO2003089431/PN

=> S E3

L2 1 WO2003089431/PN (WO2003089431/PN)

=> D L2 ALL

L2 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN

AN 2003-854079 [79] WPIDS <<LOGINID::20051206>>

DNC C2003-240966

TI New pyridyl carbapenem compounds are antimicrobials useful against Gram-positive and negative microbes including penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and beta-lactamase negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*.

DC B02

IN SASAKI, A; SUNAGAWA, M

PA (SUMU) SUMITOMO PHARM CO LTD

CYC 103

PI WO 2003089431 A1 20031030 (200379)* JA 40 C07D477-00 ←

RW: AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT RO
SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW

W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB
GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX
MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA
ZM ZW

AU 2003227510 A1 20031103 (200438) C07D477-00

JP 2003586152 X 20050825 (200560) 31 C07D477-00

ADT WO 2003089431 A1 WO 2003-JP4860 20030416; AU 2003227510 A1 AU 2003-227510
20030416; JP 2003586152 X JP 2003-586152 20030416, WO 2003-JP4860 20030416

FDT AU 2003227510 A1 Based on WO 2003089431; JP 2003586152 X Based on WO 2003089431

PRAI JP 2002-117479 20020419

IC ICM C07D477-00

ICS A61K031-4439; A61K031-455; A61K031-5377; A61P031-04

AB WO2003089431 A UPAB: 20031208

NOVELTY - Carbapenem derivatives with a pyridyl group (6-alkyl-7-oxo-3-pyridin-3-yl-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid and derivatives) and their salts are new.

DETAILED DESCRIPTION - 3-Pyridyl carbapenem derivatives of formula (I) and their salts are new.

R1 = 1-3C alkyl (optionally substituted by OH);

R = H, or group hydrolysed in vivo to regenerate carboxy;

Y = H, lower alkyl (optionally substituted by OH, lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkylcarbonyl, lower alkylcarbonyloxy, lower alkoxy carbonyl, carboxy, halo, cyano, NR2R3, CONR2R3, CSNR2R3, OCONR2R3, SO2NR2R3, NR2SO2NR2R3 or NR2CONR2R3), OH, lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkylcarbonyl, lower alkylcarbonyloxy, lower alkoxy carbonyl, carboxy, halo, cyano, NR2R3, CONR2R3, CSNR2R3, OCONR2R3, SO2NR2R3, NR2SO2NR2R3 or NR2CONR2R3 (where carboxy, hydroxy or amino groups are optionally protected);

R2, R3 = H, optionally substituted lower alkyl or optionally substituted aryl; or

NR2R3 = 3-7-membered heterocycle.

ACTIVITY - Antibacterial; Virucide. No biological details given.

MECHANISM OF ACTION - Renal dehydropeptidase-1 inhibitors.

USE - (I) are oral antimicrobials (claimed) active against Gram positive and Gram negative microbes, particularly ones with resistance to beta-lactam antibiotics due to mutations in the penicillin binding protein, such as penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and beta-lactamase negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*.

ADVANTAGE - (I) have high oral absorption and are very stable to renal dehydropeptidase-1 (DHP-1 or DHP-I).
Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B02-C; B06-D07; B14-A01; B14-A02; B14-D07C

English abstract 18-②

=> FILE CAPLUS

=> E WO2003089431/PN

E3 1 → WO2003089431/PN

=> S E3

L5 1 WO2003089431/PN (WO2003089431/PN)

=> D L5 ALL

L5 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN

AN 2003:855928 CAPLUS <<LOGINID::20051206>>

DN 139:337824

ED Entered STN: 31 Oct 2003

TI Preparation of novel carbapenem compounds as antibacterial agents

IN Sunagawa, Makoto; Sasaki, Akira

PA Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd., Japan

SO PCT Int. Appl., 40 pp.

CODEN: PIXXD2

DT Patent

LA Japanese

IC ICM C07D477-00

ICS A61K031-4439; A61K031-455; A61K031-5377; A61P031-04

CC 26-5 (Biomolecules and Their Synthetic Analogs)

Section cross-reference(s): 1

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	WO 2003089431	A1	20031030	WO 2003-JP4860	20030416 ←
	W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW				
	RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG				

PRAI JP 2002-117479 A 20020419

CLASS

PATENT NO. CLASS PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES

WO 2003089431 ICM C07D477-00
ICS A61K031-4439; A61K031-455; A61K031-5377; A61P031-04

WO 2003089431 ECLA C07D477/14D ←

OS MARPAT 139:337824

AB Novel carbapenem compds. I (R = H, a group generating a carboxy group upon hydrolysis in vivo; R1 = alkyl, hydroxyalkyl; Y = H, alkyl, OH, alkoxy, alkylthio, etc.) and their pharmaceutically acceptable salts are prepared. It is intended to provide <SYM98>-lactam drugs having excellent antimicrobial activity against gram-pos. and gram-neg. bacteria over a wide range, in particular, Penicillin Resistant Streptococcus pneumoniae(PRSP) and influenzae acquired resistance to the existing <SYM98>-lactam drugs over a wide range in due to mutations in penicillin-binding proteins (PBP) such as <SYM98>-lactamase non-producing ampicillin resistant influenzae (BLNAR) which have been more frequently separated in recent years and cause serious clin. problems, and a high oral absorbability.

ST carbapenem deriv prepn antibacterial
IT Antimicrobial agents
Human
Infection
(preparation of carbapenem compds. as antibacterial agents)
IT Lactams
RL: SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
(preparation of carbapenem compds. as antibacterial agents)
IT Influenza
(preparation of carbapenem compds. as antibacterial agents against influenza bacteria)
IT 1122-62-9 19828-20-7, 2-Amino-5-acetylpyridine 53064-79-2,
Pivaloyloxymethyl iodide 55676-22-7, 2-Chloro-5-acetylpyridine
64370-42-9, Allyl glyoxalate 76855-69-1 107515-20-8 616233-62-6
616233-77-3
RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(preparation of carbapenem compds. as antibacterial agents)
IT 616233-60-4P 616233-64-8P 616233-65-9P 616233-67-1P 616233-70-6P
616233-71-7P 616233-73-9P 616233-74-0P 616233-76-2P
RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
(preparation of carbapenem compds. as antibacterial agents)
IT 616233-63-7P 616233-68-2P
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(preparation of carbapenem compds. as antibacterial agents)
IT 616233-61-5P 616233-66-0P 616233-69-3P 616233-72-8P 616233-75-1P
RL: SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
(preparation of carbapenem compds. as antibacterial agents)

RE.CNT 4 THERE ARE 4 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD

RE

- (1) Cama, L; Tetrahedron 1983, V39(15), P2531 CAPLUS
- (2) Guthikonda, R; Journal of Medicinal Chemistry 1987, V30(5), P871 CAPLUS
- (3) Merck & Co Inc; JP 04-273876 A 1992 CAPLUS
- (4) Merck & Co Inc; EP 479574 A 1992 CAPLUS

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B02-P; C02-P; B02-T; C02-T; B06-D04; C06-D04

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日

2003年10月30日 (30.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 03/089431 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 477/00, A61K 31/4439, 31/455, 31/5377, A61P 31/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04860

(22) 国際出願日: 2003年4月16日 (16.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-117479 2002年4月19日 (19.04.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市 中央区道修町 2丁目 2-8 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 砂川 淳 (SUNAGAWA,Makoto) [JP/JP]; 〒664-0875 兵庫県 伊丹市 野間北5-2-4-303 Hyogo (JP). 佐々木 章 (SASAKI,Akira) [JP/JP]; 〒665-0868 兵庫県 宝塚市 中山荘園1-37-1-306 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 五十部 穂 (ISOBE,Yutaka); 〒554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

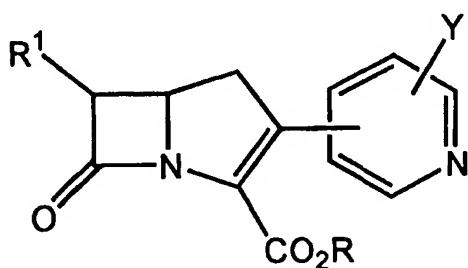
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドブック」を参照。

(54) Title: NOVEL CARBAPENEM COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 新規なカルバペネム化合物



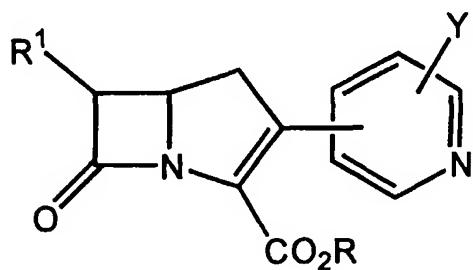
(57) Abstract: Novel carbapenem compounds represented by the following general formula or pharmaceutically acceptable salts thereof:
(A) It is intended to provide β -lactam drugs having excellent antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria over a wide range, in particular, Penicillin Resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) and *influenzae* acquired resistance to the existing β -lactam drugs over a wide range due to mutations in penicillin-binding proteins (PBP) such as β -lactamase non-producing ampicillin resistant *influenzae* (BLNAR) which have been more frequently separated in recent years and cause serious clinical problems, and a high oral absorbability.

[続葉有]



(57) 要約:

下式：



で表される新規なカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（P R S P）や β -ラクターム非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（B L N A R）などペニシリン結合蛋白（P B P）変異にともない既存 β -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、経口吸収性の高い β -ラクタム薬剤を提供すること。

明細書

新規なカルバペネム化合物

技術分野

本発明は、新規なカルバペネム化合物に関する。詳細には、カルバペネム系の3位に、置換ピリジルが直接置換したカルバペネム化合物に関する。更には、これらを有効成分として含有する抗菌剤に関する。

従来技術

これまで開発・上市されてきたカルバペネム化合物は、消化管からの吸収性が乏しく、そのため、臨床上はいずれも注射剤として静脈注射での使用が行われているにすぎなかった。しかし、臨床の場においては、患者の事情や治療目的等の点で、薬剤投与に関して、いくつかの投与経路を選択できることが望ましい。特に、経口抗菌剤は、注射剤と比較し患者への投与が容易で簡便であることもあり、患者の在宅治療と言う点で、より利便性が高く、臨床上の有用性は極めて高いものがある。従って、幅広い抗菌スペクトルと高い抗菌活性を有しつつ経口投与が可能なカルバペネム化合物の開発が臨床上も強く望まれていた。

発明の開示

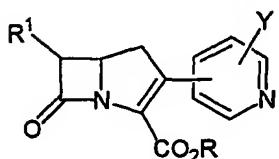
本発明は広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (P R S P) や β -ラクタマース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (B L N A R) などペニシリン結合蛋白 (P B P) 変異にともない既存 β -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有すると共に経口吸収性の高いカルバペネム薬剤を提供することを目的とする。

本発明者らは種々の検討を行った結果、カルバペネム骨格の3位に直接置換ピリジルが導入された化合物が高い抗菌活性を示し、広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (P R S P) や β -ラクタマース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (B L N A R) などペニシリン結合蛋白 (P B P) 変異にともない既

存β-ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。また、2位のカルボキシル基に生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を導入した化合物が、経口投与において消化管からの吸収性に優れ、生体内で2位脱エステル体となり強力な抗菌活性を示すことを見出し、また、腎デヒドロペプチダーゼに対しても優れた耐性を有することを見出し、本発明を完成させるに到った。

すなわち本発明は、

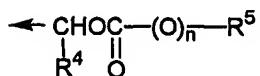
[1] 式：



10 [式中、R¹は炭素数1～3の低級アルキルまたは水酸基により置換された炭素数1～3の低級アルキルを表す。Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。Yは水素原子、低級アルキル、水酸基、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルギルオキシカルボニル、カルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、-NR²R³、-CONR²R³、-CSNR²R³、-OCONR²R³、-SO₂NR²R³、-NR²SO₂NR²R³もしくは-NR²CONR²R³を表すか、または水酸基、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、-NR²R³、-CONR²R³、-CSNR²R³、-OCONR²R³、-SO₂NR²R³、-NR²SO₂NR²R³および-NR²CONR²R³から選択される置換基で置換された低級アルキルを表わす。ただし、カルボキシル、水酸基およびアミノは適当な保護基により保護されていてもよい。Yはピリジン環に複数置換することもできる。YにおけるR²およびR³はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリールを表すか、または、R²およびR³が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成することもできる。]

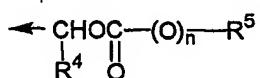
で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

[2] 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式：



[式中、 R^4 は水素原子または低級アルキルを表す。 R^5 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級シクロアルキルを表す。 n は 0 または 1 を表す。] で表される基である上記 1 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

[3] R が、式：



[式中、 R^4 、 R^5 および n は上記 2 における意味と同義である。] で表される基である上記 1 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

[4] R^1 が 1-ヒドロキシエチルである上記 1 ～ 3 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

[5] Y が低級アルキル、水酸基、低級アルキルオキシ、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OCONR}^2\text{R}^3$ もしくは $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ [式中、 R^2 および R^3 は上記 1 における意味と同義である。] で表される基である上記 1 ～ 4 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

[6] Y が水酸基、低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OCONR}^2\text{R}^3$ もしくは $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ [式中、 R^2 および R^3 は上記 1 における意味と同義である。] から選択される置換基で置換された低級アルキルを表わす上記 1 ～ 4 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。ただし、カルボキシル、水酸基およびアミノは適当な保護基により保護されていてもよい。

[7] R^1 が 1-ヒドロキシエチルである上記 1 ～ 6 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

[8] 上記1～7のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

[9] 上記1～7のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

5 [10] 上記1～7のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口医薬。

[11] 上記1～7のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口抗菌剤。

10 発明の実施するための最良の形態

本発明の第1態様は、上記のカルバペネム化合物に関するものである。

「低級アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のものが挙げられる。

15 「水酸基により置換された炭素数1～3の低級アルキル」としては例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル等が挙げられる。

20 「アリール」としては例えば、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、キナゾリル、イソキナゾリル等の0～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香環が挙げられる。

25 「低級シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～7のものが挙げられる。

「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよい低級シクロアルキル」及び「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、例えば水酸基、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルカルボニル、低級アルキル

カルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、低級シクロアルキル、カルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^2R^3$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-OCONR^2R^3$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $-R^2SO_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2CONR^2R^3$ (R^2 および R^3 は前記と同義である。)、 $-COOCH_2OCOR^6$ (R^6 は低級アルキルを表わす。

5) 等が挙げられる。これらの置換基は適当な保護基により保護されていてもよい。置換位置は化学的に可能な位置であれば制限はなく、一箇所あるいは複数箇所の置換が可能である。

「低級アルキルオキシ」としては、例えばメチルオキシ、エチルオキシ、 n -ブロピルオキシ、イソブロピルオキシ、 n -ブチルオキシ、イソブチルオキシ、 $tert$ -ブチルオキシ、 n -ペンチルオキシ、 n -ヘキシルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1 ~ 6 のものが挙げられる。

「低級アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、 n -ブロピルチオ、イソブロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソブチルチオ、 $tert$ -ブチルチオ、 n -ペンチルチオ、 n -ヘキシルチオ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1 ~ 6 のものが挙げられる。

「低級アルキルカルボニル」としては、例えばメチルカルボニル、エチルカルボニル、 n -ブロピルカルボニル、イソブロピルカルボニル、 n -ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、 $tert$ -ブチルカルボニル、 n -ペンチルカルボニル、 n -ヘキシルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 2 ~ 7 の低級アルキルカルボニルが挙げられる。

「低級アルキルカルボニルオキシ」としては、例えばメチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、 n -ブロピルカルボニルオキシ、イソブロピルカルボニルオキシ、 n -ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、 $tert$ -ブチルカルボニルオキシ、 n -ペンチルカルボニルオキシ、 n -ヘキシルカルボニルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 2 ~ 7 の低級アルキルカルボニルオキシが挙げられる。

「低級アルキルオキシカルボニル」としては、例えばメチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、 n -ブロピルオキシカルボニル、イソブロピルオキシカルボニル、 n -ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、 $tert$ -ブ

チルオキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数2~7の低級アルキルオキシカルボニルが挙げられる。

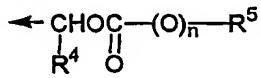
「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

「3ないし7員のヘテロ環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ヘキサヒドロジアゼピン等の1または2個の窒素原子、0または1個の硫黄

10 原子および0または1個の酸素原子を有する飽和または不飽和の3ないし7員のヘテロ環が挙げられる。

「置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環」の置換基としては、例えば低級アルキル、水酸基、低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、ハロゲン原子、シアノ等が挙げられる。

「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」としては、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する限りいかなるものも含み、プロドラッグと総称される化合物群に誘導する際に使用される基が挙げられる。好ましい基としては、式：



20

[式中、 R^4 、 R^5 およびnは前記と同義である。]で表される基が挙げられる。

具体的には、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、シクロヘキシルアセチルオキシメチル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチル、エチルオキシカルボニルオキシ-1-エチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチ

25 ル等が挙げられ、特に好ましくは、ピバロイルオキシメチルが挙げられる。また、「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」の他の例として、メチル、エチル等の低級アルキル、およびメチルオキシメチル、エチルオキシメチル、2-メチルオキシエチル、2-メチルオキシエチルオキシメチル等の低級アルキルオ

キシ低級アルキル等、さらに(2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-t-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、フタリジルを挙げることができる。

カルボキシルの保護基としては通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等の直鎖状または分枝鎖状で炭素数1～5の低級アルキル、例えば2-ヨウ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル等の炭素数1～5のハロゲノ低級アルキル、例えばメチルオキシメチル、エチルオキシメチル、イソブチルオキシメチル等の炭素数1～5の低級アルキルオキシメチル、例えばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル等の炭素数1～5の低級脂肪族アシルオキシメチル、例えば1-エチルオキシカルボニルオキシエチル等の1-(炭素数1～5の)低級アルキルオキシカルボニルオキシエチル、例えばベンジル、p-メチルオキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル等のアラルキル基、例えばアリル、3-メチルアリル等の炭素数3～7の低級アルケニル、ベンズヒドリル、フタリジル等が挙げられる。

水酸基の保護基およびアミノ基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、tert-ブチルオキシカルボニル等の炭素数1～5の低級アルキルオキシカルボニル、例えば2-ヨウ化エチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル等の炭素数1～5のハロゲノアルキルオキシカルボニル、例えばアリルオキシカルボニル等の置換または無置換の炭素数3～7の低級アルケニルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、p-メチルオキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル等が挙げられる。さらに生体内で加水分解されて水酸基および/またはアミノ基を再生する各種保護基を用いることも可能であって、好適には例えば、(5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イル)メチルオキシカル

ボニル等が挙げられる。

本発明のカルバペネム化合物の医薬品として許容される塩は、例えば常用の無毒性塩が挙げられる。その塩としては、例えば分子内に存在するカルボキシル基における塩として例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム等の無機性塩基塩、例えばトリエチルアンモニウム、ピリジニウム、ジイソプロピルアンモニウム等の有機性塩基塩が挙げられ、また、分子内に存在する塩基性基における塩として例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸塩、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸塩等が挙げられる。

本発明のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

本発明の第2の態様は、本発明のカルバペネム化合物を有効成分とする医薬に関する。

本発明のカルバペネム化合物は、高い抗菌活性と共に優れた経口吸收性を示し、さらには優れたDHP-1に対する安定性を示すことから、臨床上優れた抗菌剤、特に経口投与抗菌剤となり得ることが示された。

本発明のカルバペネム化合物はスタフィロコッカス・オウレウス、スタフィロコッカス・エピデルミディス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニア、エンテロコッカス・フェカーリスなどのグラム陽性菌、大腸菌、プロテウス属菌、クレブシエラ・ニューモニア、ヘモフィルス・インフルエンザ、淋菌、プランハメラ菌などのグラム陰性菌を包含する広範囲な病原菌に対し抗菌活性を有する。特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や β -ラクタマース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などペニシリン結合蛋白 (PBP) 変異にともない既存 β -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。

腎酵素であるデヒドロペプチダーゼ-1 (DHP-1) は天然由来のカルバペネム化合物を容易に分解することが知られているが、カルバペネム類である本発明化合物はDHP-1に対し安定なものもあり単剤での使用が可能であるが、もし必要

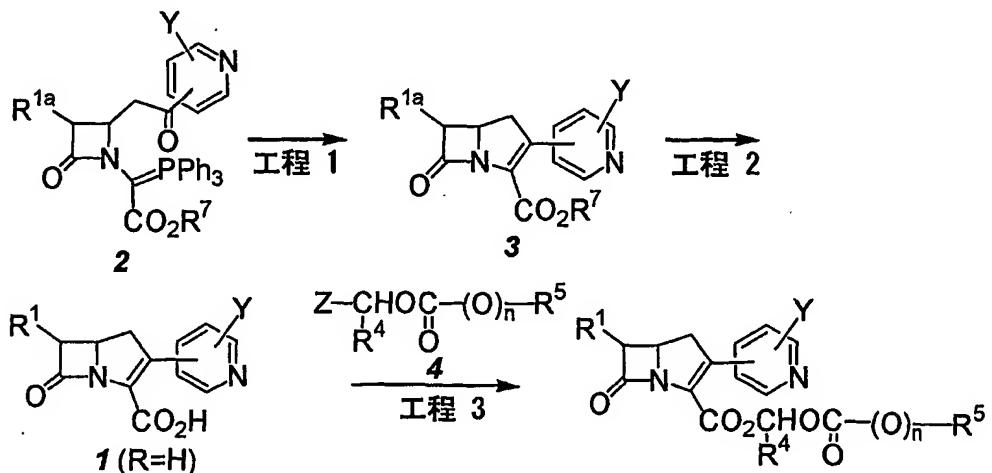
である場合にはDHP-I阻害剤との併用も可能である。

本発明のカルバペネム化合物を細菌感染症を治療する抗菌剤として用いるための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等による経口投与、または例えば静脈内注射、筋肉内注射、直腸投与等による非経口投与等が挙げられる。

前記の適当な投与剤型は、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などに活性化合物を配合することにより、従来公知の技術を使用して製造することができる。注射剤型で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤などを添加することもできる。

10 投与量は症状、年齢、体重、投与形態、投与回数等によって異なるが、通常は成人に対し、一日100～3000mgを一回または数回に分けて投与する。必要に応じて減量あるいは增量することができる。

本発明のカルバペネム化合物は種々の公知方法(Tetrahedron, 39, 2531-2549 (1983)、Journal of Medicinal Chemistry, 30, 871-880 (1987)、Tetrahedron Letters, 31, 2853-2856 (1990), ibid. 34, 3211-3214 (1993)、ibid. 36, 4563-4566 (1995)、特公平4-40357等)により製造することができる。例えばその一例として以下に示す方法が挙げられる。



1 (R=生体内で容易に加水分解されてカルボキシル基を再生する基)

[式中、R¹、R⁴、R⁵およびYは前記と同じ意味を表し、R⁷はカルボキシル

20 基の保護基を、R^{1a}は炭素数1～3の低級アルキル基または保護された水酸基によ

り置換された炭素数1～3の低級アルキルを表す。Zは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。】

工程1：化合物3の製法

5 化合物2の閉環反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中で、反応温度+80°C～200°Cの範囲で行ない化合物3を得る。原料化合物2は公知方法(Tetrahedron, 39, 2531-2549 (1983)、Journal of Medicinal Chemistry, 30, 871-880 (1987)等)により製造することができる。

10 工程2：カルバペネム化合物1 (R=水素原子)の製法

化合物3のR^{1a}における水酸基の保護基を除去し、同時にあるいは引き続いてR⁷におけるカルボキシル基の保護基を除去することにより、カルバペネム化合物1を得ることができる。保護基の除去方法は、酸、塩基、還元剤等で処理するそれ自体公知の方法であり、例えば T. W. Greene: Protective Groups in Organic

15 Synthesis, J. Wiley & Sons Inc., 1981 を参照することができる。

工程3：カルバペネム化合物1 (R=生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基)の製法

常法に従って、カルバペネム化合物1 (R=水素原子)に生体内で加水分解されて20カルボキシル基を再生する基を導入することによって、カルバペネム化合物1 (R=生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基)を得ることができる。例えば、カルバペネム化合物1 (Rが水素原子である)またはそのカルボン酸塩に対して、必要に応じてジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下に化合物4で25表される各種ハライドを作用させてエステル化することにより、カルバペネム化合物1 (R=生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基)を得ることができる。反応溶媒は不活性なものであれば特に限定されないが、好適なものとしてジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン等を挙げることができる。

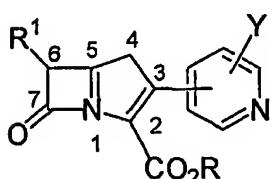
カルボン酸塩としては、好適にはナトリウム塩あるいはカリウム塩等を挙げることができる。反応温度は-78°C～+100°Cの範囲で行われるが、-20°C～+60°Cの範囲が好適である。

以上の工程において、化合物2の段階でR⁷が生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基である原料を用いて、各工程を経て、カルバペネム化合物1 (R=生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基)を直接製造することもできる。

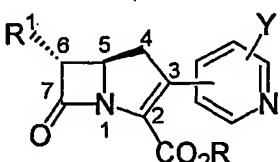
以上の工程において反応終了後は通常の有機化学的手法により成績体を取り出すことができるが、水溶性の成績体については例えば反応混合物の液性を中性付近とした後、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、目的化合物の溶出する部分を分取し、凍結乾燥することにより反応成績体を得ることができる。

本発明のカルバペネム化合物の製造法は、この製造法によって何ら限定されるものではない。

15 本発明のカルバペネム化合物には、式：

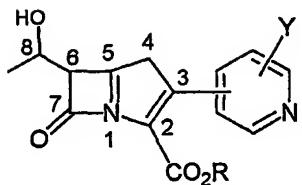


に示されるように、カルバペネム骨格の5位、6位の不斉炭素に基づく光学異性体が存在する。これらの異性体は便宜上すべて単一の式で示されているが、本発明には各不斉炭素原子に基づくすべての異性体および異性体混合物が含まれる。しかし20、好適なものとして、5位の炭素原子がR配位である化合物 ((5R, 6R) または (5R, 6S)) を挙げることができ、さらに好ましくは、式：



で示される配位を示す化合物が挙げられる。

さらに、R¹ が 1-ヒドロキシエチルの場合、式：

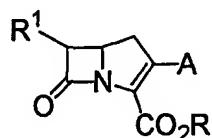


に示されるように 8 位においても R 配位のものと S 配位の異性体があり、好適なものとして R 配位を挙げることができる。

5 3 位側鎖のピリジン環上の一 Y の置換位置に関しては、いずれの位置で置換された異性体であってもよい。

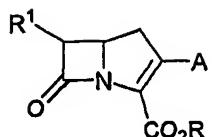
本発明のカルバペネム化合物の具体例として、例えば以下の例示化合物 1 ~ 42 に示した化合物を挙げることができる。

表 1



化合物番号	R ¹	R	A
1	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	→
2	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	→
3	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OAc	→
4	CH(OH) CH ₃	-CHOCO ₂ Et Me	→
5	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOCH ₂ -	→
6	CH(OH) CH ₃	-CHOCO ₂ - Me	→

表 2



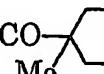
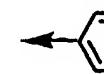
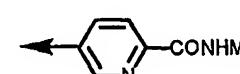
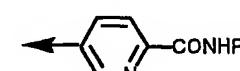
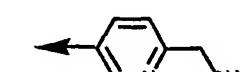
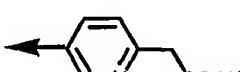
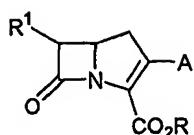
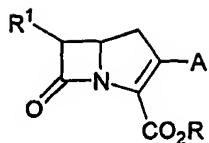
化合物番号	R ¹	R	A
7	CH(OH) CH ₃	—CH ₂ OCO— 	
8	CH(OH) CH ₃	—CH ₂ OCOt-Bu	
9	CH(OH) CH ₃	—CH ₂ OCOt-Bu	
10	CH(OH) CH ₃	—CH ₂ OCOt-Bu	
11	CH(OH) CH ₃	—CH ₂ OCOt-Bu	
12	CH(OH) CH ₃	—CH ₂ OCOt-Bu	

表 3



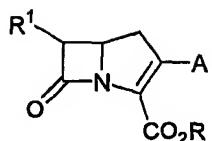
化合物番号	R¹	R	A
13	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
14	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
15	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
16	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
17	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
18	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	

表 4



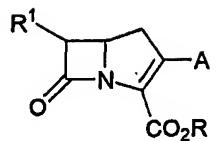
化合物番号	R ¹	R	A
19	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
20	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
21	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
22	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
23	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
24	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	

表 5



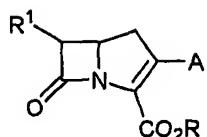
化合物番号	R ¹	R	A
25	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
26	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
27	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
28	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
29	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
30	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	

表6



化合物番号	R ¹	R	A
31	CH(OH) CH ₃	-H	
32	CH(OH) CH ₃	-H	
33	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
34	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
35	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
36	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	

表 7



化合物番号	R¹	R	A
37	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
38	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
39	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
40	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
41	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	
42	CH(OH) CH ₃	-CH ₂ OCOt-Bu	

これら例示した化合物においては前述したように立体異性体が存在、またそれ以外にも不斉炭素原子に基づく立体異性体が存在するが、例示化合物はすべての異性体を含むものである。

実施例

次に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらによって何ら限定されるものではない。

なお以下の実施例で用いている略号の意味は次の通りである。

ALOC : アリルオキシカルボニル基

5 t-Bu : t-ブチル基

DMF : ジメチルホルムアミド

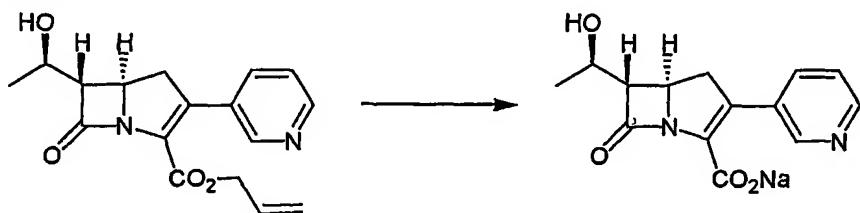
Me : メチル基

TBDMS : t-ブチル(ジメチル)シリル基

THF : テトラヒドロフラン

10

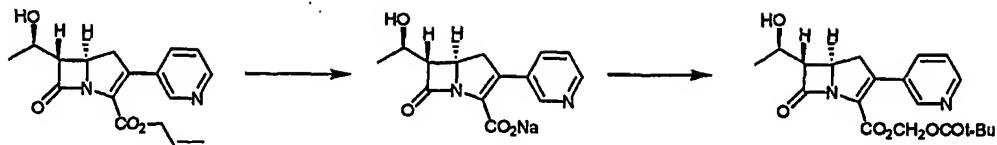
実施例1



アリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-3-イル-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (3.6 mg) と 2-エチルヘキサン酸ナトリウム (17.1 mg) と トリフェニルホスフィン (3 mg) を THF 0.8 ml に溶解し、0 °C に冷却後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (6.6 mg) を加えた。30 分後にヘキサン (0.1 ml) を加え 15 分攪拌した。析出した沈殿を濾過し、これを減圧乾燥して、(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-3-イル-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (2.3 mg) を得た。

¹H NMR (400MHz, D₂O) 1.16 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.98 (dd, 1H, J=17.1Hz, 9.9Hz), 3.32 (dd, 1H, J=17.1Hz, 8.4Hz), 3.38-3.41 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H, J=8.0Hz, 4.9Hz), 7.65 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.25 (d, 1H, J=4.9Hz), 8.32 (s, 1H)

実施例 2



アリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-3-イル-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (8 mg) から上記実施

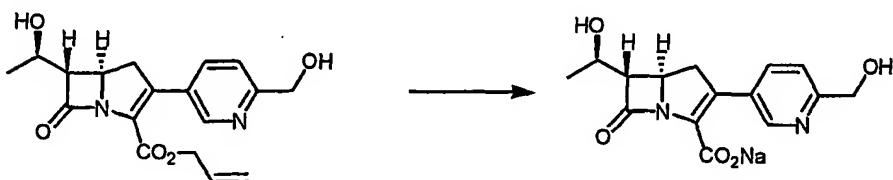
5 例と同様にして、(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-3-イル-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た後、これを直ちにDMF (0.5 mg) に溶解した。0 °C に冷却後、沃化ピバロイルオキシメチル (4.2 mg) を加え 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと重曹水を加え分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、残渣を得た。

10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、[(2,2-ジメチルブロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-3-イル-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 (1 mg) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.18 (s, 9H), 1.38 (d, 3H, J=6.3Hz), 3.20-3.35 (m, 3H),

15 4.26-4.32 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 5.77 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.87 (d, 1H, J=5.5Hz) 7.29-7.33 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.56-8.59 (m, 2H)

実施例 3



20 実施例 1 と同様にしてアリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートより実施例 1 と同様の方法により (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た。

¹H NMR (400MHz, D₂O) 1.15 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.97 (dd, 1H, J=17.1Hz, 9.9Hz), 3.31 (dd, 1H, J=17.1Hz, 8.5Hz), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.67 (dd, 1H, J=8.2Hz, 2.2Hz), 8.27 (d, 1H, J=2.2Hz)

5

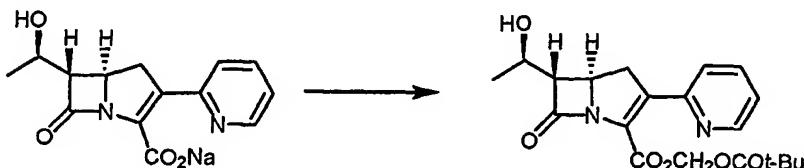
実施例 4



実施例 1 と同様にしてアリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-2-イル-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートより (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-2-イル-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た。

¹H NMR (400MHz, D₂O) 1.10 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.97 (dd, 1H, J=17.1Hz, 9.9Hz), 3.24 (dd, 1H, J=17.1Hz, 8.5Hz), 3.33-3.38 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.54-7.62 (m, 1H), 8.17-8.26 (m, 1H)

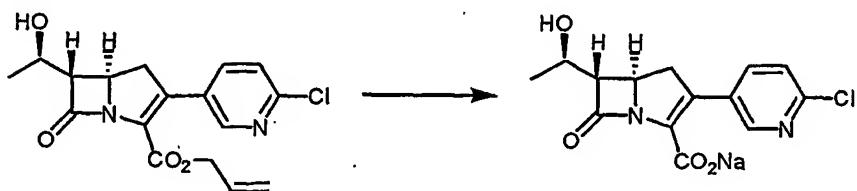
実施例 5



実施例 2 と同様にして (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-2-イル-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩より [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-2-イル-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.19 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.3Hz),
 3.31 (dd, 1H, J=6.3Hz, 3.0Hz), 3.40 (dd, 1H, J=18.6Hz, 10.0Hz),
 3.47 (dd, 1H, J=18.6Hz, 8.9Hz), 4.26-4.37 (m, 2H), 5.81 (d, 1H, J=5.5Hz),
 5.89 (d, 1H, J=5.5Hz) 7.20-7.25 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H)
 5 , 8.55-8.61 (m, 1H)

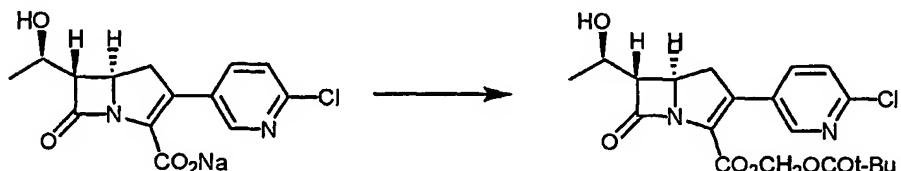
実施例 6



実施例 1 と同様にしてアリル(5R, 6S)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-[(1R)-1-
 10 ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキ
 シレートより(5R, 6S)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチ
 ル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩
 を得た。

¹H NMR (400MHz, D₂O) 1.25 (d, 3H, J=6.4Hz), 3.06 (dd, 1H, J=17.1Hz, 9.9Hz),
 15 3.38 (dd, 1H, J=17.1Hz, 8.4Hz), 3.46-3.51 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H),
 4.22-4.29 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H)

実施例 7



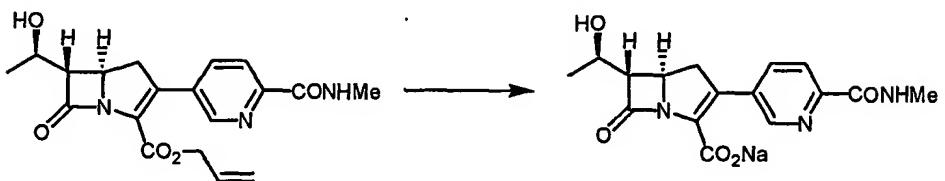
20 実施例 2 と同様にして(5R, 6S)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロ
 キシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナト
 リウム塩より[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-3-(6-クロロ
 ピリジン-3-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ

[3. 2. 0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.19 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.3Hz), 3.18-3.33 (m, 3H), 4.26-4.39 (m, 2H), 5.77 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.88 (d, 1H, J=5.5Hz) 7.30-7.36 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H)

5

実施例 8

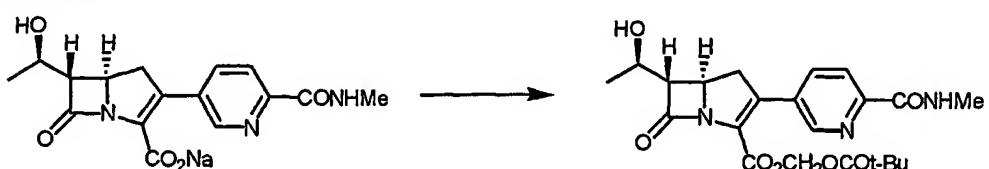


実施例1と同様にしてアリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト

10 -2-エン-2-カルボキシレートより (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た。

¹H NMR (400MHz, D₂O) 1.21 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.86 (s, 3H), 3.05 (dd, 1H, J=17.0Hz, 9.9Hz), 3.40 (dd, 1H, J=17.0Hz, 8.4Hz), 3.43-3.49 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 7.76-7.88 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)

実施例 9



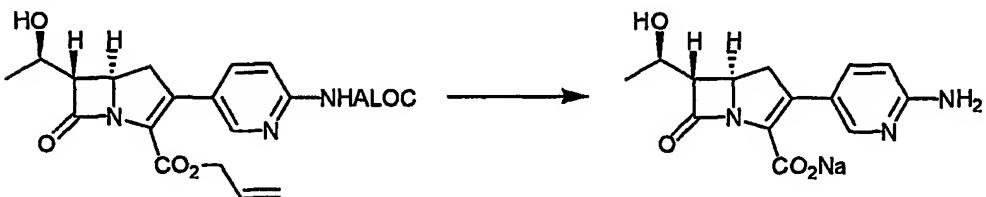
実施例2と同様にして (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{(メチルアミ

20 ノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩より [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.19 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.3Hz), 3.04 (d, 3H, J=5.1Hz), 3.20-3.35 (m, 3H), 4.22-4.34 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 1H), 5.76 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.88 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.81 (dd, 1H, J=8.1Hz, 2.2Hz), 7.97 (br-s, 1H), 8.18 (dd, 1H, J=8.1Hz, 0.7Hz), 8.53 (dd, 1H, J=2.2Hz, 0.7Hz)

5

実施例 10

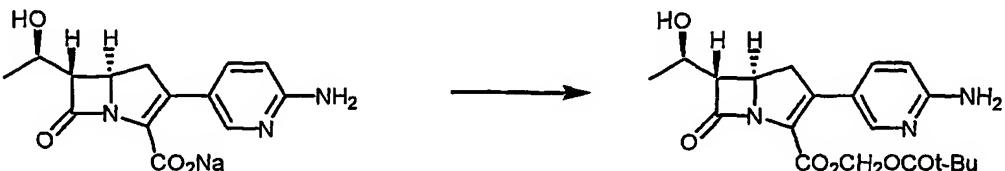


アリル (5R, 6S)-3-(6-{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}ピリジン-3-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (55.6mg) を塩化メチレン (4ml) に溶解し、酢酸 (24mg), 水素化トリプチル錫 (0.54ml), ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (9.5mg) を加え 1 時間攪拌した。重曹 (0.11g) の水溶液 (10ml) を加えた後水層を抽出、ジエチルエーテルにて洗浄した。水層を逆相カラムクロマトグラフィーにて精製し (5R, 6S)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (17.6mg)を得た。

¹H NMR (400MHz, D₂O) 1.17 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.98 (dd, 1H, J=17.0Hz, 9.7Hz), 3.25 (dd, 1H, J=17.0Hz, 8.6Hz), 3.30-3.36 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 2H), 6.54 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.47 (dd, 1H, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.81 (d, 1H, J=2.1Hz)

20

実施例 11



実施例2と同様にして (5R, 6S)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキ

シエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩より[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R,6S)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

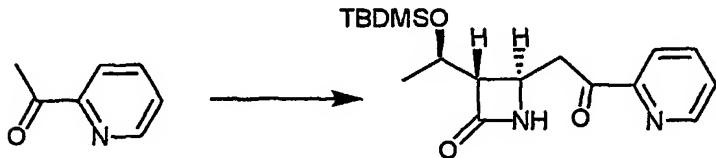
5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.19 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, $J=6.3\text{Hz}$), 3.20-3.27 (m, 3H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.81 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 5.90 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 6.50 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.66-7.69 (m, 1H), 8.10 (s, 1H)

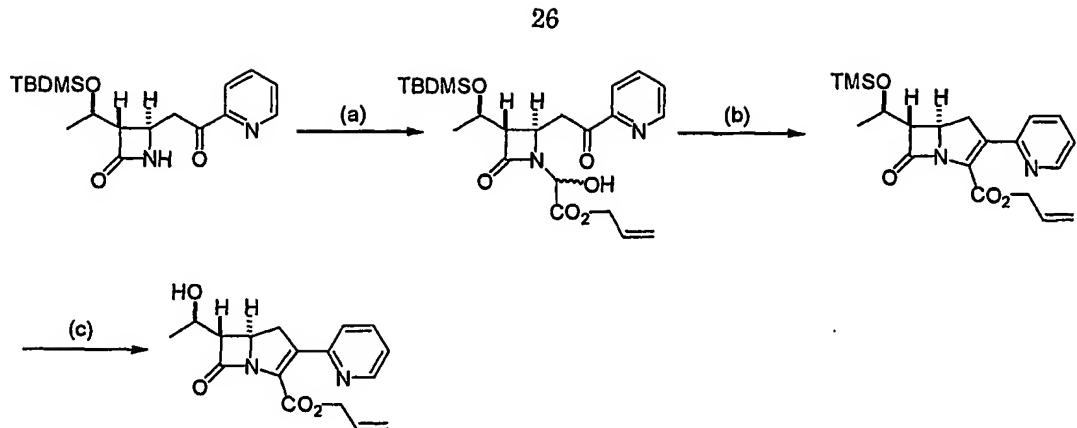
参考例 1

10 2-アセチルピリジン(12g)を塩化メチレン(100ml)に溶解し、-40°Cにてトリエチルアミン(27.6ml), トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(26.9ml)を加え4時間攪拌した。反応液に重曹水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮した。これを塩化メチレン(250ml)に溶解し、(2R,3R)-3-((1R)-1-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-4-オキソ-2-アゼチジニル アセテート(28.5g), 三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(19.7g)を加え0°Cにて24時間攪拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し
 15 (3S,4R)-3-((1R)-1-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-4-(2-オキソ-2-ピリジン-2-イルエチル)アゼチジン-2-オン(3.27g)を得た。

20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 0.07 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.26 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.94 (dd, 1H, $J=4.6\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 3.37 (dd, 1H, $J=18.0\text{Hz}, 10.1\text{Hz}$), 3.77 (dd, 1H, $J=18.0\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H), 8.65-8.71 (m, 1H)

参考例 2





工程a)

5 (3S,4R)-3-((1R)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-4-(2-oxo-2-((2-allyl-2-oxoethyl)carboxyl)ethyl)-1,2-dihydro-1,2-dihydro-3H-1,2-dihydro-3H-pyridine-2,6-dione (3.27g)をトルエンに溶解し、アリルグリオキサレート一水和物(1.86g)を加え、脱水加熱還流した。溶媒を濃縮しそのまま次の反応に用いた。

工程b)

10 工程a)の残渣物をTHF(100ml)に溶解し、-40°Cにて、2,6-ルチジン(1.51g)、塩化チオニル(1.03ml)を加え2時間攪拌した。この溶液をセライトろ過した後、濃縮した。残渣物を、1,4-ジオキサン(100ml)に溶解し、2,6-ルチジン(1.51g)、トリフェニルホスフィン(2.46g)を加え60°Cにて10時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出し、重曹水、食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。

15

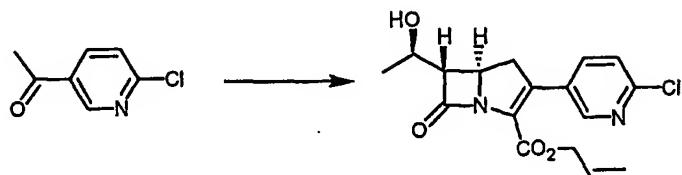
工程c)

20 工程b)の生成物をTHF(30ml)に溶解し、酢酸(2.66ml), 1M-テトラn-ブチルアンモニウムフルオリド/THF溶液(16ml)を加え20時間攪拌した。反応液に食塩水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、アリル(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-ピリジン-2-イレ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(0.29g)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.38 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.74 (d, 1H, J=5.0Hz),

3.31 (dd, 1H, $J=6.8\text{Hz}$, 3.0Hz), 3.38–3.47 (m, 2H), 4.27–4.35 (m, 2H), 4.67–4.77 (m, 2H), 5.18–5.38 (m, 2H), 5.83–5.97 (m, 1H), 7.17–7.26 (m, 1H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.62–7.68 (m, 1H), 8.55–8.60 (m, 1H)

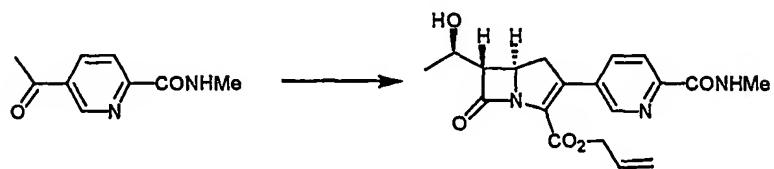
5 参考例 3



参考例1および参考例2と同様にしてアリル(5R,6S)-3-(6-クロロピリジン-3-イ
ル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エ
ン-2-カルボキシレートを得た。

10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.38 (d, 3H, $J=6.3\text{Hz}$), 1.85 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 3.22–3.35 (m, 3H), 4.20–4.42 (m, 2H), 4.63–4.75 (m, 2H), 5.20–5.36 (m, 2H), 5.82–5.90 (m, 1H), 7.28–7.35 (m, 1H), 7.72–7.82 (m, 1H), 8.35–8.38 (m, 1H)

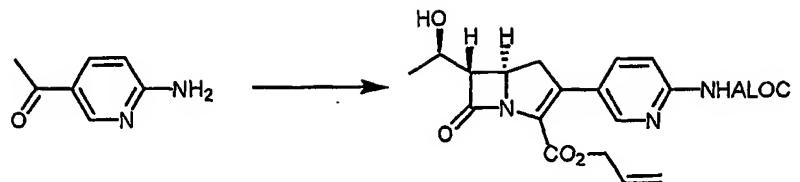
参考例 4



参考例1および参考例2と同様にしてアリル(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.37 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.52 (d, 1H, J=6.5Hz),
 2.31 (br-s, 1H), 3.20-3.35 (m, 3H), 4.20-4.32 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H),
 4.58-4.77 (m, 2H), 5.17-5.36 (m, 2H), 5.76-5.95 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H),
 8.15-8.19 (m, 1H), 8.50-8.54 (m, 1H)

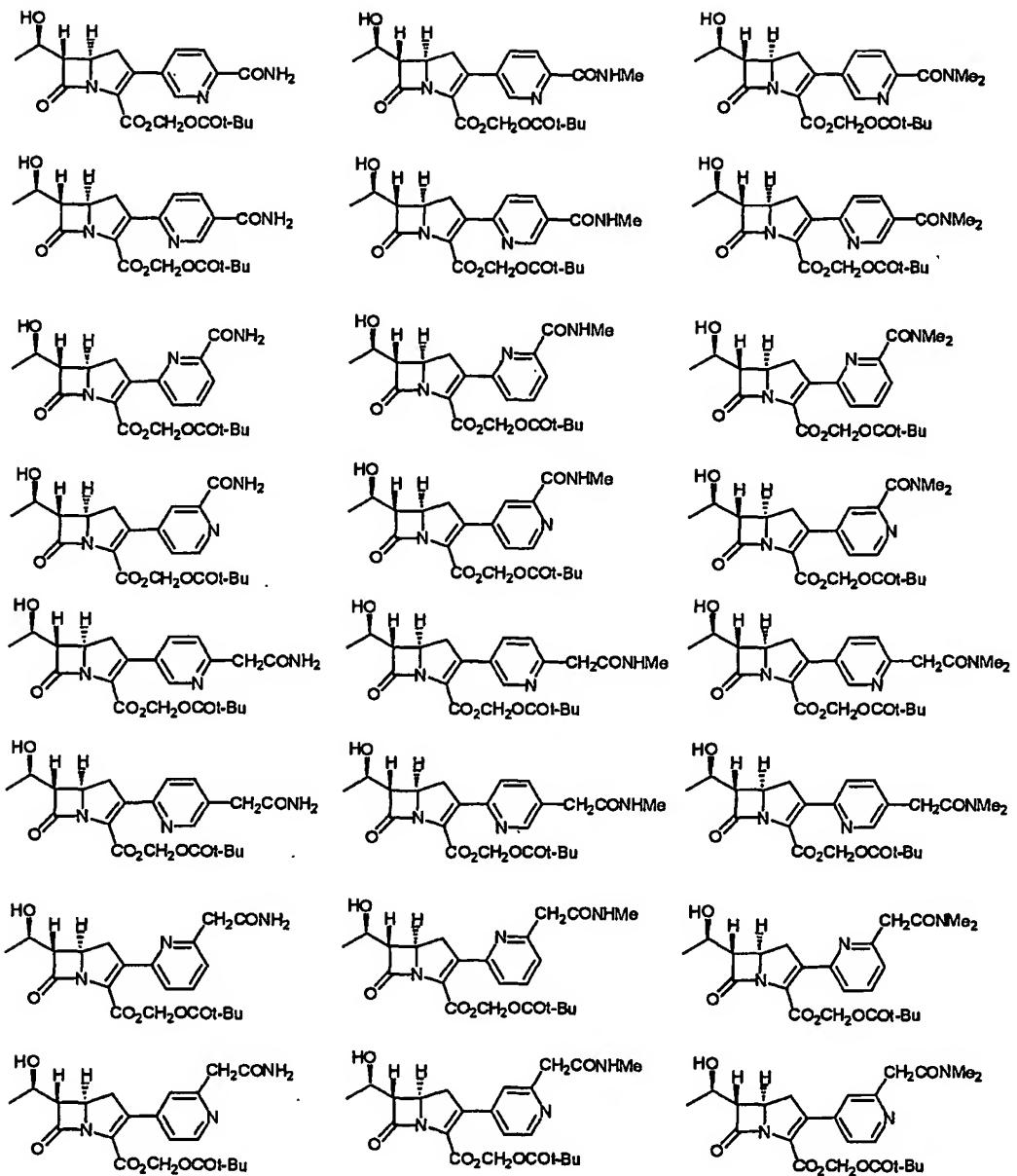
参考例 5



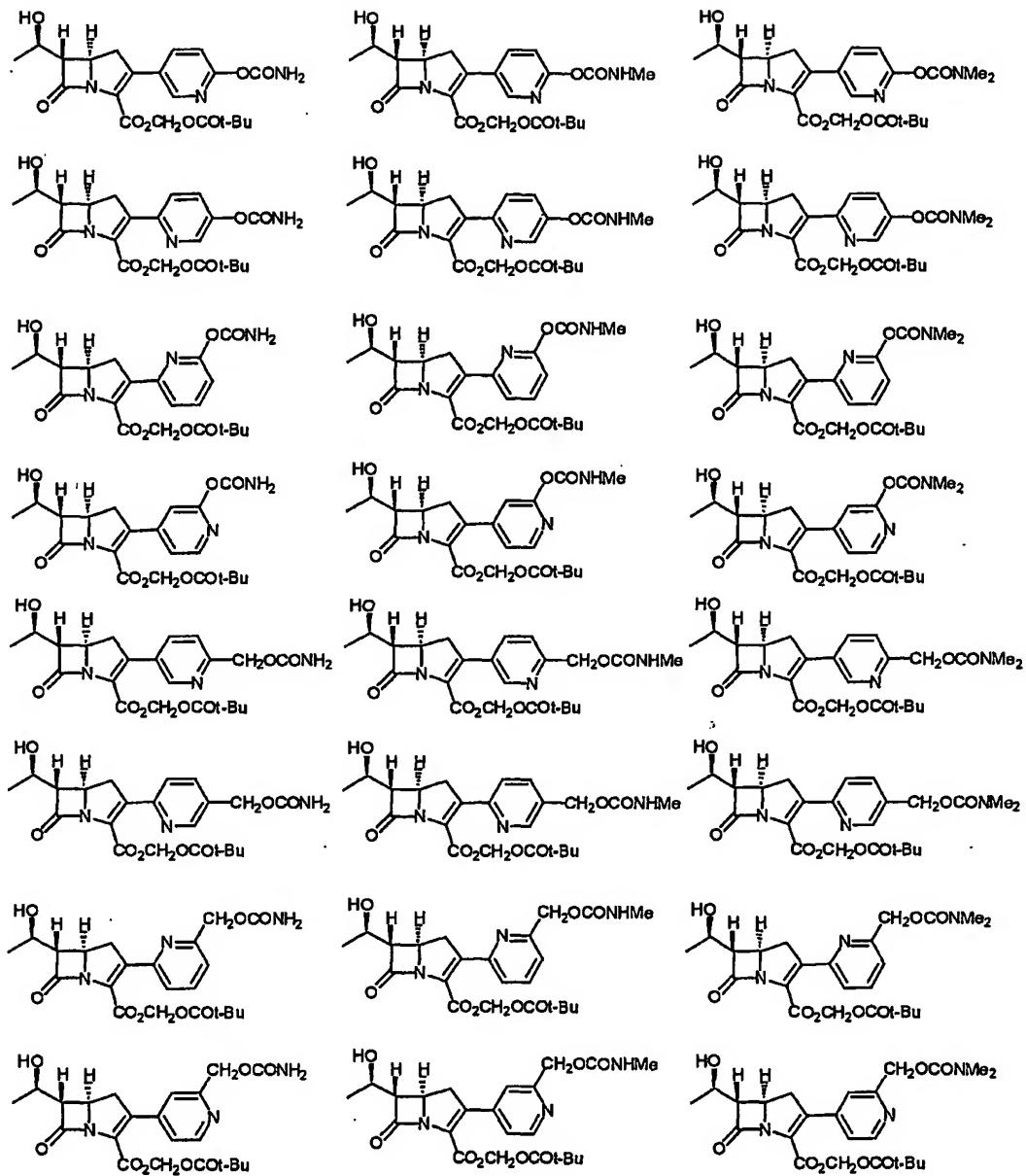
アミノ基をALOC基で保護した後、参考例1および参考例2と同様にしてアリル
 5 (5R, 6S)-3-(6-{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}ピリジン-3-イル
)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン
 -2-カルボキシレートを得た。

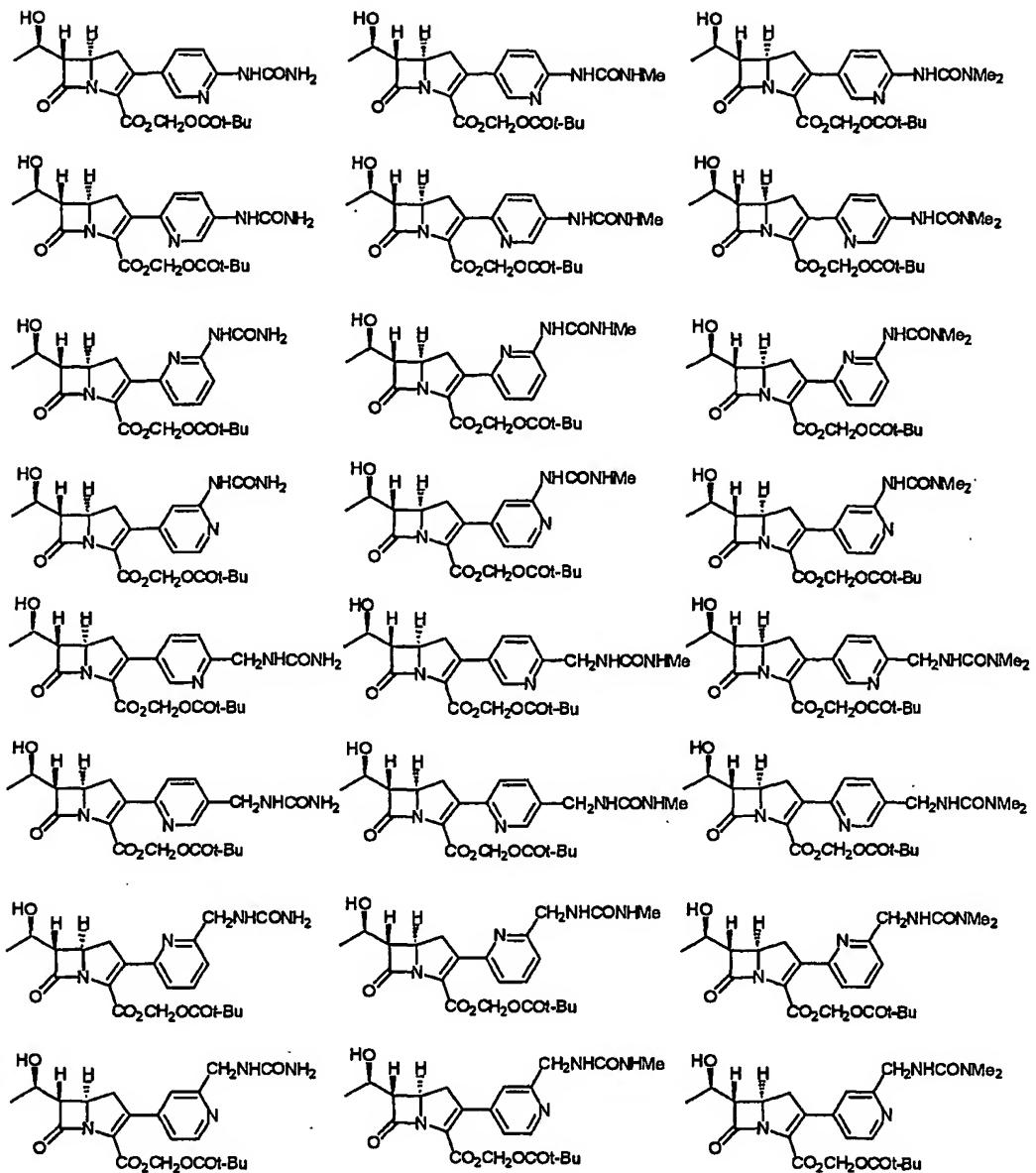
1H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.38 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.76 (d, 1H, J=4.8Hz), 3.17-3.30
 (m, 3H), 4.21-4.39 (m, 2H), 4.62-4.80 (m, 4H), 5.19-5.45 (m, 4H), 5.79-6.08
 10 (m, 2H), 7.67 (br-s, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 8.27-8.33 (m, 1H)

本発明では、下記化合物から選択されるカルバペネム化合物が合成できる。

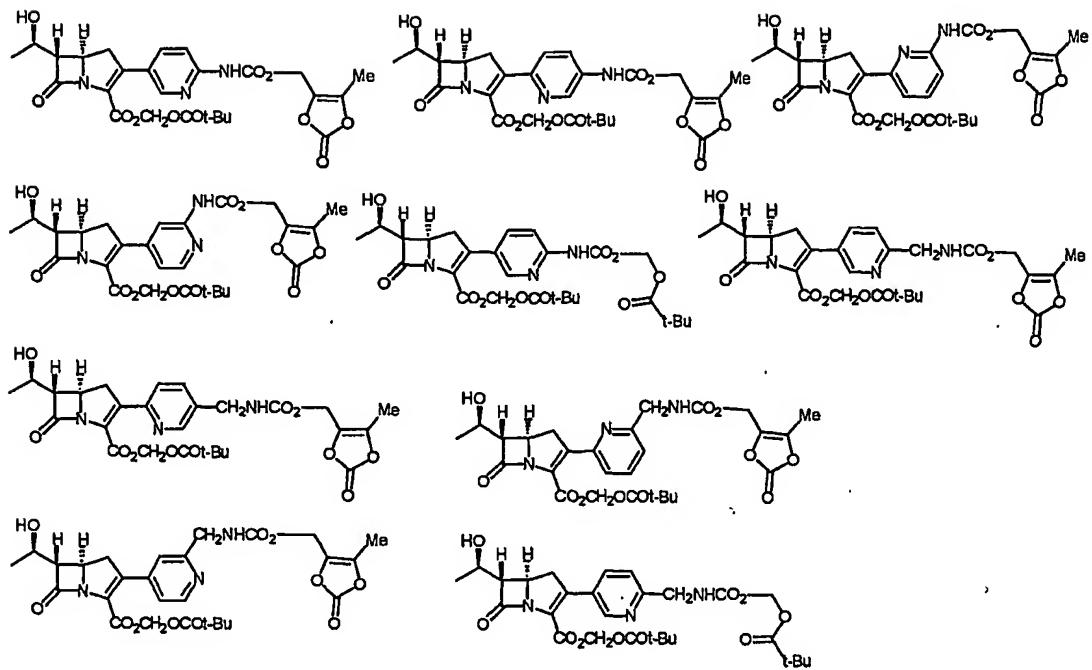


30



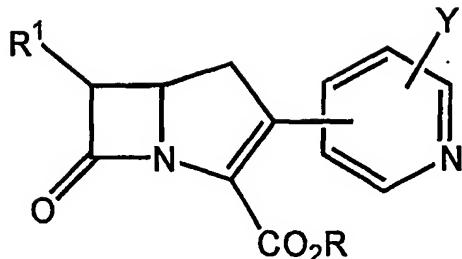


32



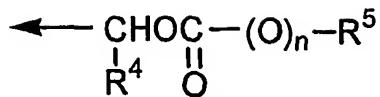
請求の範囲

1. 式：



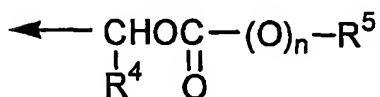
5 [式中、R¹は炭素数1～3の低級アルキルまたは水酸基により置換された炭素数1～3の低級アルキルを表す。Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。Yは水素原子、低級アルキル、水酸基、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、
10 -NR²R³、-CONR²R³、-CSNR²R³、-OCONR²R³、-SO₂NR²R³、-NR²SO₂NR²R³もしくは-NR²CONR²R³を表すか、または水酸基、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、-NR²R³、-CONR²R³、-CSNR²R³、-OCONR²R³、
15 -SO₂NR²R³、-NR²SO₂NR²R³および-NR²CONR²R³から選択される置換基で置換された低級アルキルを表わす。ただし、カルボキシル、水酸基およびアミノは適当な保護基により保護されていてもよい。Yはピリジン環に複数置換することもできる。YにおけるR²およびR³はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリールを表すか、または、
20 R²およびR³が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表す。]で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

2. Rで表される生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式：



[式中、 R^4 は水素原子または低級アルキルを表す。 R^5 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級シクロアルキルを表す。 n は0または1を表す。] で表される基である請求項1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

3. R が、式：



[式中、 R^4 、 R^5 および n は請求項2における意味と同義である。] で表される基である請求項1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

10 4. R^1 が1-ヒドロキシエチルである請求項1～3のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

5. Y が低級アルキル、水酸基、低級アルキルオキシ、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OCONR}^2\text{R}^3$ もしくは $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ [式中、 R^2 および R^3 は請求項1における意味と同義である。] で表される基である請求項1～4のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

6. Y が水酸基、低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OCONR}^2\text{R}^3$ もしくは $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ [式中、 R^2 および R^3 は請求項1における意味と同義である。] から選択される置換基で置換された低級アルキルを表わす請求項1～4のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。ただし、カルボキシル、水酸基およびアミノは適当な保護基により保護されていてもよい。

7. R^1 が1-ヒドロキシエチルである請求項1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

8. 請求項1～7のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

9. 請求項1～7のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

10. 請求項1～7のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口医薬。

5 11. 請求項1～7のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口抗菌剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D477/00, A61K31/4439, 31/455, 31/5377, A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D477/00, A61K31/4439, 31/455, 31/5377

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-273876 A (Merck & Co., Inc.), 30 September, 1992 (30.09.92), Full text & EP 479574 A	1, 4-11
X	Guthikonda, Ravindra Nath; Cama, L.D.; Quesada, M.; Woods, M.F.; Salzmann, T.N.; Christensen, B.G., Structure-activity relationships in the 2-arylcarbapenem series. Synthesis of 1-methyl-2-arylcarbapenems, Journal of Medicinal Chemistry (1987), 30(5), 871-80	1, 4-11
X	Cama, L.D.; Wildonger, Kenneth J.; Guthikonda, Ravindranath; Ratcliffe, R.W.; Christensen, B.G., Total synthesis of thienamycin analogs-III. Syntheses of 2-aryl and 2-heteroaryl analogs of thienamycin, Tetrahedron (1983), 39(15), 2531-49	1, 4-11

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 14 May, 2003 (14.05.03)	Date of mailing of the international search report 10 June, 2003 (10.06.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D 477/00, A61K 31/4439, 31/455, 31/5377, A61P 31/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D 477/00, A61K 31/4439, 31/455, 31/5377

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 4-273876 A (メルク エンド カムパニー イン コーポレーテッド) 1992. 09. 30, 文献全体 & EP 479574 A	1, 4-11
X	Guthikonda, Ravindra Nath; Cama, L. D.; Quesada, M.; Woods, M. F.; Salzmann, T. N.; Christensen, B. G., Structure-activity relationships in the 2-arylcarbapenem series. Synthesis of 1-methyl-2-arylcarbapenems, Journal of Medicinal Chemistry (1987), 30(5), 871-80	1, 4-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 05. 03

国際調査報告の発送日 **10.06.03**

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P 8615



電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	Cama, L. D.; Wildonger, Kenneth J.; Guthikonda, Ravindranath ; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G., Total synthesis of thienamycin analogs - III. Syntheses of 2-aryl and 2-hetero aryl analogs of thienamycin, Tetrahedron (1983), 39(15), 253 1-49	1, 4-11